

後天性止血異常を合併し low density lipoprotein アフェレーシス施行時 および子宮頸部生検時に止血困難な性器出血を来した 家族性高コレステロール血症合併子宮頸癌の一例

渡邊憲和、高橋俊文、永瀬 智

山形大学医学部産科婦人科学講座
(平成27年4月22日受理)

抄 録

今回我々は、家族性高コレステロール血症 (FH) を合併し、low density lipoprotein (LDL) アフェレーシス後に不正性器出血を繰り返した臨床的に子宮頸癌と診断した症例を経験したので報告する。症例は49歳、未妊の女性。既往歴として、FHの他、心血管系疾患の術後治療として、ワーファリンとアスピリンを内服していた。LDL アフェレーシス後に、大量の不正性器出血を主訴に当院へ救急搬送された。腔鏡診では子宮腔部に明らかな腫瘍を認めなかったが、magnetic resonance imaging (MRI) 検査で子宮頸管内に長径 25 mm の腫瘍を認めた。子宮頸部細胞診は異常を認めなかった。頸管内の組織採取を試みたが、大量出血を来し採取できなかった。初診より約4ヶ月後、LDL アフェレーシス後に再度大量の性器出血を来し入院。MRI 検査にて頸管内の腫瘍は長径 47 mm に増大。18F-fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) /computed tomography (CT) 検査にて同部位にFDGの高集積を認めた。病理組織学的な診断は得られていなかったが、MRI および PET/CT 検査所見から、臨床的に子宮頸癌 IB2 期と診断した。放射線療法にて完全止血し、頸管内の腫瘍は消失した。本症例は、薬剤性の後天性の止血機能異常に子宮頸癌が合併し不正性器出血を来したと考えられた。子宮頸部病変に対して、生検による病理組織学的診断が困難な場合には、治療方針決定に際して、PET/CT が有用であると考えられた。

Key words : 不正性器出血、家族性高コレステロール血症、LDL アフェレーシス、子宮頸癌、後天性止血異常

はじめに

不正性器出血は、婦人科疾患の主訴として、外来患者の約 1/3 を占める重要な症候の一つである¹⁾。不正性器出血の原因は、年齢によって罹患率の高い疾患が異なり、閉経期周辺の女性が不正性器出血を訴える場合、無排卵などのホルモン分泌異常の他、子宮頸癌や子宮体癌などの悪性腫瘍を常に念頭において診療にあたなければならない。一方、先天的な出血性素因を有する患者や、抗血小板薬や抗凝固薬による後天的な止血機能の異常も不正性器出血の原因として重要である²⁾。今回我々は、抗血小板薬および抗凝固薬による後天性止血異常があり、家族性高コレステロール血症 (FH) を合併し、low density lipoprotein (LDL) アフェレーシス後に不正性器出血を繰り返し、出血のため組織生検が困難であり、臨床的に子宮頸癌と診断した症例を経験したので報告する。

症 例

患者：49歳 女性 未妊
主訴：不正性器出血
月経歴：初経12歳、月経周期は整、30日型、持続7日間。
既往歴：2歳、FH（ホモ接合体）の診断を受けた。FH に対し、小児期より LDL アフェレーシスを行っており、アトルバスタチン、プロブコール、エゼチミブなどの脂質異常症改善薬を服用している。45歳、大動脈弁閉鎖不全症に対し大動脈弁置換術および冠動脈閉塞に対し冠動脈バイパス術を受けた。46歳、胸・腹部大動脈瘤に対し人工血管置換術を受けた。48歳、狭心症に対し経皮的冠動脈形成を受けた。心臓血管系の手術後から、抗凝固療法として、ワーファリン 3.5 mg/日とアスピリン 100 mg/日を服用している。また、高血圧症と高尿酸血症で内服治療を行っている。現病歴：6ヶ月前から、二重膜濾過血漿交換法による LDL アフェレーシス後に不正性器出血を認めてい

た。今回、LDL アフェレーシス後に多量の性器出血を認め、近医を受診したが、出血量が多く止血困難であったため、前医へ救急搬送された。前医では出血量が減少していたが止血には至らず、既往症の管理も困難であったため当院へ転院となった。

入院時現症：身長 150 cm、体重 66 kg、body mass index 31 kg/m²。血圧 107/46 mmHg、脈拍 75/分、整。腔鏡診では子宮内からの持続的な出血を認めたが、子宮腔部に明らかな肉眼的腫瘍を認めなかった。内診では、子宮は鶏卵大で可動性あり、両側付属器に腫瘍を触知しなかった。

検査所見：血液・生化学検査所見を表 1 に示した。腫瘍マーカーは、CA125 18.0 U/ml（正常値 35 U/ml 以下）、CA19-9 135.3 U/ml（正常値 37 U/ml 以下）、SCC 2.5 ng/ml（正常値 1.5 ng/ml 以下）、CEA 2.72 ng/ml（正常値 3.4 ng/ml 以下）であった。ホルモン検査所見は、LH 43.6 mIU/ml、FSH 88.2 mIU/ml、エストラジオール 9 pg/ml、プロゲステロン 0.33 ng/ml 以下と閉経レベルであった。

画像検査所見：経腔超音波断層検査では、子宮頸管内に 29 × 19 mm の腫瘍を認め、右付属器に 66 × 40 mm、左付属器に 63 × 31 mm の嚢胞性腫瘍を認めた。Magnetic resonance imaging (MRI) 検査では、子宮頸管内に T1、T2 強調画像ともに高信号、拡散強調画像で高信号を示す長径 25 mm の腫瘍を認めた(図 1)。細胞診所見：子宮腔部細胞診は、非腫瘍性所見であった。子宮頸管および子宮内膜細胞診は施行できなかった。

表 1. 血液・生化学検査所見（第 1 回目入院時）

白血球数	7,140/μl
赤血球数	386×10 ⁴ /μl
ヘモグロビン	11.0 mg/dl
ヘマトクリット	34.6%
血小板数	15.1×10 ⁴ /μl
AST	41 U/L
ALT	33 U/L
LDH	486 U/L
BUN	15 mg/dl
血清クレアチニン	0.88 mg/dl
Na	141 mmol/l
K	4.3 mmol/l
Cl	110 mmol/l
中性脂肪	147 mg/dl
総コレステロール	116 mg/dl
LDLコレステロール	64 mg/dl
HDLコレステロール	17 mg/dl
CRP	1.15 mg/dl
PT	27.7秒
PT-INR	2.39
APTT	47.1秒
APTT比	1.54
Dダイマー	3.11 μg/ml

た。

治療経過：入院後性器出血は減少したため一旦退院となった。子宮内からの性器出血の原因として、経腔超音波断層検査および MRI 検査で指摘された、子宮頸管内の腫瘍が考えられたため、子宮鏡検査時に生検を試みたが、同部位からの出血が多く生検を断念した。この操作の後に大量の性器出血が起こり第 2 回目の入院となった。出血に対して、止血目的に新鮮凍結血漿 (FFP) を輸血したところ、性器出血は減少し退院となった。その後外来で経過観察していたが、第 2 回目の入院から 3 ヶ月後、LDL アフェレーシス後に再度大量の性器出血を起こし、第 3 回目の入院となった。入院後、止血目的に FFP 投与と高度貧血に対して赤血球濃厚液を輸血したが、完全な止血は得られなかった。二度目の MRI 検査を行ったところ、前回指摘された子宮頸管内の腫瘍は長径 47 mm と増大していた。そこで、悪性病変を疑い 18F-fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) /computed tomography (CT) 検査を行ったところ、子宮頸管内の腫瘍に FDG の高度集積を認めた(図 2)。外科的なアプローチによる組織採取は、抗凝固薬および抗血小板薬内服による止血機能の低下があることから、止血困難な出血のリスクが高く選択をしなかった。MRI 検査所見および PET/CT 検査所見から、病理学的に確定診断はで

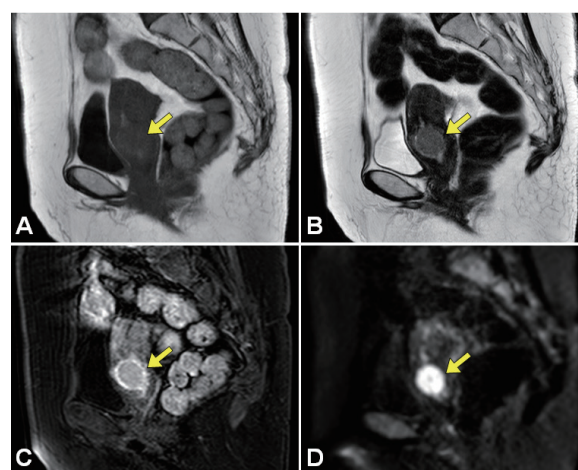


図 1. 初診時の骨盤 MRI 検査所見

A. T1 強調画像。子宮頸管内に長径 25 mm の淡い高信号を呈する腫瘍を認める (矢印)。B. T2 強調画像。腫瘍は淡い高信号を示す (矢印)。C. 造影脂肪抑制 T1 強調画像。腫瘍は造影効果を示す (矢印)。D. 拡散強調画像。腫瘍は高信号を示す (矢印)。A, B, C, D の画像はいずれも矢状断像を示す。

きなかったが、画像上子宮頸部に 47 mm の腫瘍を認めることから臨床的に子宮頸癌 IB2 期と診断した。子宮頸癌に対する治療法として手術療法と放射線療法について検討した。手術療法は患者の全身合併症を考慮すると、術中・術後ともにリスクが高いと判断、放射線療法が本患者に対する治療法として妥当と判断した。本人および家族に、治療法について十分に説明し、放射線療法を行うこととなった。全骨盤照射 30 Gy/15 fr、中央遮蔽 20 Gy/10 fr、高線量率小線源治療 24 Gy/4 fr を行ったところ、性器出血は徐々に減少した。放射線治療開始 3 週間後には輸血を要する大量出血がなくなり、2 ヶ月後には完全な止血状態となった。放射線療法後、子宮頸管内の腫瘍は著明に縮小した（図 3）。放射線治療後 4 ヶ月の時点で性器出血を認めていない。治療経過を図 4 に示した。

考 察

今回、抗血小板薬および抗凝固薬による後天性止血異常があり、FH に対する LDL アフェレーシス後に不正性器出血を繰り返した症例を経験した。本症例では画像診断で子宮頸部腫瘍を認めたが、出血のため組織生検が困難であり、臨床的に子宮頸癌と診断して治療を行った。

本症例は 49 歳であり、規則的な月経を認めていたとする本人の訴えがあったが、血液検査でのゴナドトロピンおよびエストラジオール値は閉経レベルであったため、月経と認識していた性器出血が閉経後の不正性器出血であった可能性は否定できない。閉経期周辺における不正性器出血の原因として最も頻度の高いものは、無排卵による内分泌異常であるが、鑑別疾患として、子宮筋腫、子宮腺筋症、子宮内膜ポリープなどの良性腫瘍性疾患と子宮頸癌、子宮体癌などの悪性腫瘍を見逃さないことが重要である²⁾。子宮頸癌は、子宮腔部の扁平・円柱上皮境界である移行帯から発生する³⁾。腫瘍の発育様式により、外方性に発育するもの、広く浸潤しいわゆる stone-hard cervix を示すもの、

潰瘍を形成するものの 3 種類に分類される⁴⁾。外方性に発育する腫瘍の一部は、子宮頸管内に発育していわゆる barrel shaped lesion を呈し、子宮腔部に異常所見を示さない。本症例も、子宮腔部は視診では異常所見を認めず、さらに、子宮腔部細胞診でも腫瘍性病変は認めなかった。腫瘍性病変が大きい場合、経腔超音波断層検査や MRI 検査などの画像診断を行う事で、子宮頸管内に発育した子宮頸癌の予測が可能であると考えられる。

先天的な止血異常に加え全身性疾患や抗血小板薬や抗凝固薬による後天的な止血異常も、不正性器出血の原因として重要である²⁾。Huq らは、ワーファリンによる抗凝固療法を行った 53 人の有経女性について、抗凝固療法を行うことで月経量が増加し月経期間が延長すると報告した⁵⁾。Själänder らも 90 人の有経女性について抗凝固療法と月経異常について検討しており、抗凝固療法によって過多月経の割合が 44.2% から 70.8% と統計学的に有意に増加したと報告している⁶⁾。また、心筋梗塞後の患者 21,000 人（男女含む）に対して、抗血小板薬や抗凝固薬など止血機能に異常を及ぼす薬剤内服と出血病変により入院する患者数を検討した結果、抗血小板薬であるアスピリン内服単独、ワーファリン単独内服では、出血病変で入院を要した患者数は、それぞれ 3.2 人/100 患者年、5.9 人/100 患者年であるのに対して、アスピリンとワーファリンの両者を内服した場合は、出血病変で入院を要した患者数は 8.3 人/100 患者年とアスピリンまたはワーファリン単独内服と比べ約 2.5 倍と有意に増加した⁷⁾。本症例は FH による動脈硬化のため、人工血管置換術や大動脈弁置換術を行っており、抗凝固療法および抗血小板療法を行っていた。さらに、American College of Chest Physicians による抗凝固療法の出血性合併

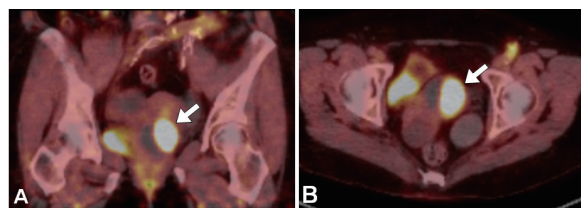


図 2. PET/CT 検査所見。

A. 冠状断像。B. 横断像。A, B で子宮頸管内腫瘍に FDG の高度集積を認める（矢印）。

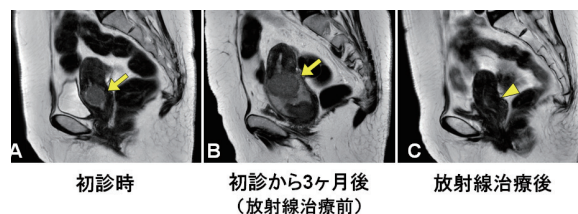


図 3. 子宮頸管内腫瘍の変化

A. 初診時の MRI 検査所見：頸管内腫瘍は長径 25 mm (矢印)。B. 初診時より 3 ヶ月後の MRI 検査所見：頸管内の腫瘍は長径 47 mm に増大 (矢印)。C. 放射線治療終了後の MRI 検査所見：頸管内の腫瘍は消失 (矢頭)。A, B, C の画像はいずれも T2 強調矢状断像を示す。

症に関するガイドラインでは、ワーファリン投与患者の出血予測モデルについて論じており、出血性合併症のリスク因子として脳梗塞の既往、消化管出血の既往、高齢、強い抗凝固作用、女性、悪性腫瘍の存在、出血の既往、初回入院中の出血、アルコールや薬物の乱用、糖尿病、貧血、抗血小板療法、血小板減少、血小板機能異常、肝機能障害、腎機能障害、遺伝的因子が挙げられている⁸⁾。ここで言う出血性合併症は性器出血に限定したものではないが、本症例ではこれらのリスク因子のうち女性、悪性腫瘍の存在、出血の既往、貧血、抗血小板療法が該当しており、出血性合併症に注意すべき症例と考えられた。また、本症例ではLDLアフェレーシス後に不正性器出血を繰り返しているが、Stefanuttiらは、18施設におけるLDLアフェレーシス治療についての患者の臨床情報を分析し、ヘパリン投与下にLDLアフェレーシスを行った101人（男性66人、女性35人）のうち2人に治療後の出血が生じたと報告した⁹⁾。LDLアフェレーシスによる出血性合併症の正確な頻度は不明だが、本症例でも、ヘパリン投与下にLDLアフェレーシスを行っている。第2回目は子宮生検後の大量出血であったものの、第1回目、第3回目の大量出血はLDLアフェレーシス施行後の大量出血であり、LDLアフェレー

シスが不正性器出血の誘因となった可能性は否定できない。

子宮頸部、特に子宮頸管内の腫瘍性疾患に対しては、子宮頸管細胞診や頸管内搔爬を行い、組織診断を行う事が原則である。しかしながら、本症例では、子宮頸管内の腫瘍に対して組織診を試みたところ腫瘍および子宮内腔から大量の出血をきたしたため、組織診断を得ることができなかった。子宮頸管内の腫瘍の良性悪性について、非侵襲的に評価する方法の一つとして、MRIやPET/CT検査がある。Kuangらは子宮頸癌患者75人を含む子宮頸部腫瘍症例123人に対してMRIを行い、画像診断と病理診断を比較して、拡散強調画像と造影を含むMRIによる診断の精度は感度0.96、特異度0.96であったと報告した¹⁰⁾。また、Nishizawaらは240人の子宮頸癌患者に対してPETを行い、腫瘍のmaximal standardized uptake values (SUV_{max})の平均が11.62 (2.50 ~ 50.39)であったと報告した¹¹⁾。一方、Kiddらは子宮筋腫患者に対してPETを行い、病変部位にSUV_{max} 3以上のFDG高集積を認める女性は、有経の場合は10.4%、閉経後では1.2%であったと報告した¹²⁾。MRIおよびPET/CT検査のみでの悪性腫瘍の確定診断は困難であるが、本症例ではMRI拡散強調画像での高信号など悪性を示唆する所見があり、PET/CT検査でも頸管内の腫瘍にSUV_{max} 20.56というFDGの高集積を認め、さらに短期間での腫瘍の急速な増大を認めたことから子宮頸癌の可能生が高いと判断した。放射線治療により頸管内の腫瘍はほとんど消失したことから、腫瘍が子宮頸癌であったと推察される。

結 語

我々は、抗血小板薬および抗凝固薬による後天性止血異常があり、FHに対するLDLアフェレーシス後に不正性器出血を繰り返し、子宮頸部腫瘍を認めたが、出血のため組織生検が困難であり、臨床的に子宮頸癌と診断して治療を行った症例を経験した。子宮頸管内の腫瘍に対して、出血傾向を合併し組織診を行う事が困難な場合は、PET/CT検査による病変部位の質的診断が有用である可能生が示唆された。

文 献

1. Spencer CP, Whitehead MI: Endometrial assessment revisited. Br J Obstet Gynaecol 1999; 106: 623-32
2. Committee on Practice Bulletins-Gynecology: Practice bulletin no. 128: Diagnosis of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. Obstet Gynecol 2012; 120:

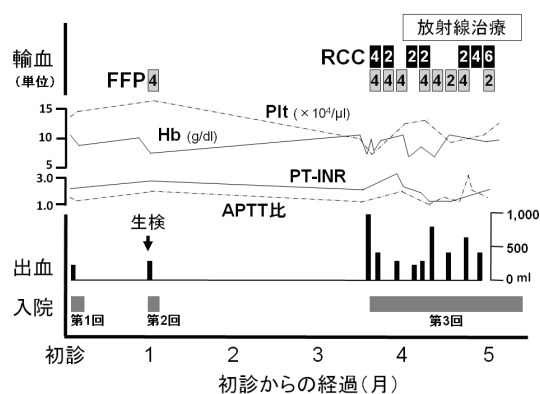


図 4. 臨床経過図

第1回目入院：LDLアフェレーシス後に大量の不正性器出血。第2回目：子宮頸管内の腫瘍に対して組織生検を試みた後に大量の性器出血、新鮮凍結血漿投与で止血。第3回目入院：LDLアフェレーシス後に大量の不正性器出血、新鮮凍結血漿と輸血を施行するも完全に止血せず、放射線治療後に完全止血し頸管内腫瘍は消失。FFP: fresh frozen plasma、RCC: red cell concentrate、Hb: hemoglobin、Plt: platelet、PT: prothrombin time、APTT: activated partial thromboplastin time。

- 197-206
3. Wells M, Nesland JM, Östör AG, Goodman AK, Crum CP, Sankaranarayanan R, et al.: Epithelial tumours. In: Tavassoli FA, Davilee P, eds. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of tumours of the Breast and Female Genital Organs. Lyon; IARC Press, 2003: 262-279
4. Tewari KS, Monk BJ: Invasive Cervical Cancer. In: Di Saia PJ, Creasman WT, Mannel RS, McMeekin DS, Mutch DG, eds. Clinical Gynecologic oncology 8th edition. Philadelphia; Elsevier, 2012: 51-119
5. Huq FY, Tvarkova K, Arafa A, Kadir RA: Menstrual problems and contraception in women of reproductive age receiving oral anticoagulation. *Contraception* 2011; 84: 128-32
6. Sjölander A, Friberg B, Svensson P, Stigendal L, Lethagen S: Menorrhagia and minor bleeding symptoms in women on oral anticoagulation. *J Thromb Thrombolysis* 2007; 24: 39-41
7. Buresly K, Eisenberg MJ, Zhang X, Pilote L: Bleeding complications associated with combinations of aspirin, thienopyridine derivatives, and warfarin in elderly patients following acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2005; 165: 784
8. Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, Levine MN; American College of Chest Physicians: Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 257S-298S
9. Stefanutti C, Morozzi C, Di Giacomo S, Italian Multicenter Study on Low-Density Lipoprotein Apheresis Working Group: Italian multicenter study on low-density lipoprotein apheresis Working Group 2009 survey. *Ther Apher Dial* 2013; 17: 169-78
10. Kuang F, Yan Z, Li H, Feng H: Diagnostic accuracy of diffusion-weighted MRI for differentiation of cervical cancer and benign cervical lesions at 3.0T: Comparison with routine MRI and dynamic contrast-enhanced MRI. *J Magn Reson Imaging* 2015
11. Nishizawa S, Inubushi M, Kido A, Miyagawa M, Inoue T, Shinohara K, et al.: Incidence and characteristics of uterine leiomyomas with FDG uptake. *Ann Nucl Med* 2008; 22: 803-10
12. Kidd EA, Spencer CR, Huettner PC, Siegel BA, Dehdashti F, Rader JS, et al.: Cervical cancer histology and tumor differentiation affect 18F-fluorodeoxyglucose uptake. *Cancer* 2009; 115: 3548-54

A case of invasive endocervical cancer presenting repeated abnormal uterine bleeding after low-density lipoprotein apheresis for familial hypercholesterolemia with acquired hemostatic defect

Norikazu Watanabe, Toshifumi Takahashi, Satoru Nagase

Department of Obstetrics and Gynecology, Yamagata University Faculty of Medicine

Abstract

The patient was a 49-year-old nulliparous woman who had received low-density lipoprotein (LDL) apheresis for familial hypercholesterolemia (FH), and warfarin and aspirin after cardiovascular surgery. She was hospitalized because of an abnormal severe uterine bleeding after LDL apheresis. A 25-mm endocervical tumor was detected on transvaginal ultrasonography and magnetic resonance imaging. Because of the negative cervical cytological examination result, we attempted a hysteroscopic biopsy of tumor tissue samples but could not get samples because of the severe uterine bleeding. Three months later, the massive uterine bleeding recurred after LDL apheresis. The size of the endocervical tumor increased to 47 mm. 18F-Fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET)/computed tomography (CT) revealed a high FDG uptake in the tumor. We clinically diagnosed the tumor as cervical cancer stage IB2. Radiotherapy was performed, and the severe uterine bleeding decreased gradually and completely stopped subsequently. For patients taking anticoagulant or antiplatelet drugs and experiencing abnormal uterine bleeding who are suspected as having a malignant uterine tumor, 18F-FDG PET/CT may be a useful diagnostic imaging modality to determine the management strategy appropriate for the patient.

Key words: abnormal uterine bleeding, familial hypercholesterolemia, LDL apheresis, cervical cancer, hemostatic defect